

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 岡田 頼久

主論文 1編

Rosuvastatin ameliorates high fat and high cholesterol diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats.  
Liver International 33;301-311,2013

## 審査結果の要旨

本邦では非アルコール性脂肪性肝疾患(以下:NAFLD)の患者数は1000万人以上と推定され、メタボリック症候群の肝臓での表現型とされている。高LDLコレステロール血症治療薬であるスタチン製剤は、脂質低下のみならず抗炎症・抗酸化作用による動脈硬化抑制などその作用は多岐にわたる。肝臓ではスタチンによる肝星細胞を介した線維化抑制作用の報告があるが、肝脂肪化やインスリン抵抗性をむしろ増悪させるとの報告もあり、未だに不明な点が多い。申請者は、NAFLDの中でも線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎(以下:NASH)に対するスタチンの効果を検討するために、ヒトNASHに類似すると近年報告された高脂肪高コレステロール食(以下:HFHC食)によるラットNASHモデルを作成し水溶性スタチンであるロスバスタチンの効果を検討した。

申請者は、肝脂肪化をH&E及びオイルレッドO染色、肝重量/体重比、肝組織中の脂質定量で検討した。肝炎は肝機能、肝内のTNF $\alpha$ やIL-6の発現レベル、肝組織の炎症細胞浸潤の程度で判定した。肝線維化はTGF $\beta$ ・CTGF・collagenの発現レベル、Sirius Red染色、 $\alpha$ SMAの免疫染色で判定した。NASHの主因とされる肝内過酸化脂質は、肝内のFFA・8-OHdG濃度や4-HNEの免疫染色で評価し、ミトコンドリアやペロキシゾームの $\beta$ 酸化関連遺伝子及びカタラーゼ活性で活性酸素の消去系を評価した。結果、ロスバスタチン投与群では脂質合成系遺伝子であるsrebp-1cの発現抑制がみられ、HFHC食で誘導されたNASHの脂肪化改善を示した。肝炎については、ロスバスタチン投与群では肝内のTNF $\alpha$ やIL-6の発現レベルの低下、ALTの低下、組織学的に炎症細胞浸潤の軽減を認めた。線維化に関しては、線維化マーカーであるTGF $\beta$ やCTGF、collagenの発現がロスバスタチンで著明に抑制されており、組織学的にも肝線維化の減少、肝星細胞の活性化の抑制が確認された。最後に、過酸化脂質に関しては、ミトコンドリアの $\beta$ 酸化には変化がみられなかったが、ペロキシゾームの $\beta$ 酸化関連遺伝子であるアシルCoAオキシダーゼが上昇、活性酸素消去系であるカタラーゼの活性上昇がみられ、肝内のFFAや8-OHdGの濃度低下、4-HNE減少が確認された。ロスバスタチンによるペロキシゾームの活性化が活性酸素除去に働きNASH改善に寄与したと考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、ロスバスタチンによるNASH改善効果が証明され、その機序が活性酸素除去の経路であるペロキシゾームの活性化を介することを明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成25年6月20日

審査委員 教授 松田 修 ㊞

審査委員 教授 山田 恵 ㊞

審査委員 教授 奥田 司 ㊞